Aus dem Hygienischen Institut, Direktor: Prof. Dr. Pfannenstiel
und dem Zahnärztlichen Institut, Direktor: Prof. Dr. Fliege
der Universität Marburg a. d. Lahn

# Die biologische Wirkung des China-Alkaloid-Zusatzes zur Novocain-Suprarenin-Kochsalzlösung in dem Lokalanaestheticum „Novutox".

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der
Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Aenne Ternus
Zahnärztin aus Koblenz

Marburg a. d. Lahn 1937
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen
von der Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg-Lahn
am 21. April 1937

Referent: Professor Dr. Pfannenstiel.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

## I.

Mit der Herstellung des Cocains im Jahre 1860 war die Grundlage geschaffen, auf der sich der Ausbau der Lokal-Anaesthesie vollziehen konnte. Die hohe Giftigkeit des Cacains, seine euphorisierende Wirkung, die große Gefahr des Cocainismus und die Unmöglichkeit, eine Cocainlösung durch Kochen zu sterilisieren, mußten auf die Suche nach besser geeigneten Stoffen führen. Die Unzahl der von den chemischen Fabriken geschaffenen Mittel zeigt deutlich genug, daß bisher noch kein annähernd vollkommenes Mittel für die örtliche Betäubung gefunden wurde.

F l i e g e [9]) sagt in seiner Habilitationsschrift 1931: „von einem Stoff, der praktisch zur Erzielung örtlicher Unempfindlichkeit geeignet sein soll, muß gefordert werden, daß es mit ihm gelingt, für einen bestimmten Zeitraum am Orte seiner Anwendung die für die Betäubung der sensiblen Nerven notwendige Konzentration herzustellen. Weiter darf dieser Stoff bei Eintritt der Wirksamkeit die Gefäße nicht lähmen, die Gewebe nicht schädigen und keine resorptive Vergiftung verursachen." Unter jener großen Zahl von Präparaten ist nur eines, das diesen Forderungen nahe kommt und daher eine vorherrschende Stellung in dem Bereiche der Lokal-Anaesthesie beanspruchen und halten konnte: das von Einhorn 1894 dargestellte „Novocain". Selbst Pantocain, das mit guter anaesthesierender Wirkung bei Infiltration in das Gewebe noch außerordentliche Fähigkeit in der Oberflächen-Anaesthesie zeigt, kann nach dem augenblicklichen Stand der Untersuchungen und der praktischen Erfahrung dem altbewährten Novocain gegenüber nicht als vollkommen konkurrenzfähig oder sogar ihm überlegen bezeichnet werden.

H. B r a u n [3]), der jüngst verstorbene ausgezeichnete Kenner der örtlichen Betäubung, bezeichnet Novocain als von „geradezu idealer Reizlosigkeit". Auch F l i e g e [9]), der alle in Frage kommenden Lokal-Anaesthetica auf ihre Anwendungsmöglichkeit in der Z a h n h e i l k u n d e untersuchte, konnte seinen Bericht mit den Worten schließen: „Wenn in absehbarer Zeit ein Anaestheticum gefunden würde, das nur besser als Novocain wäre, aber keine deutlichen und sehr erheblichen Vorzüge vor dem zurzeit brauchbarsten Lokal-Anaestheticum aufwiese, würde dieses Mittel nicht in der Lage sein, Novocain ohne weiteres zu verdrängen."

Den Mangel des Novocains, seine äußerst flüchtige Wirkung, vermochte B r a u n (1905) durch den Zusatz von Suprarenin zu beheben. Novocain-Suprarenin-Gemische erwiesen sich jedoch

als nur begrenzt haltbar. Die sich bildenden Zersetzungsprodukte zeigten weit größere Giftigkeit als das Pharmacon selber. Man versuchte diesem Übelstande durch Zusätze von: Metakresol, Acetonchloroform, Salzsäure (Braun) u. a. zu begegnen, ohne aber volle Erfolge zu erzielen. Seidel[18]) konnte bereits auf der Disputation zu Münster 1912 nachweisen, daß jeder der bis dahin vorgeschlagenen Zusätze schädigend für das Gewebe, schädigend für den Patienten, ja, daß jeder Zusatz, gleich welcher Art, überflüssig sei. Damals bekannten sich alle Teilnehmer der Konferenz, auch Guido Fischer, zu den von Seidel aufgestellten 16 Thesen, in denen auch: Thymol, Karbolsäure u. a. zur Haltbarmachung der Novocain-Suprarenin-Kochsalzlösung abgelehnt wurden. Seidel empfahl, die gemischte Novocain-Suprareninlösung jeweils frisch zu bereiten. Dieses Verfahren hat sich bis heute noch am besten bewährt. Viele Zahnärzte klagen jedoch darüber, daß eine solche Zubereitung „umständlich" und „zeitraubend" sei, und benützen lieber die in so übergroßer Zahl im Handel befindlichen Ampullenpräparate, die durchaus nicht vollkommen den an eine reizlose Novocain-Suprarenin-Lösung gestellten Ansprüchen genügen. In der Literatur wird immer wieder der Wunsch nach einer geeigneten örtlich betäubenden Lösung laut, die „unbegrenzt haltbar" und „dauersteril" ist, ohne die Brauchbarkeit der Lösung zu beeinträchtigen. Die chemisch-pharmazeutische Industrie sucht unablässig nach Mitteln, die die Novocain-Suprarenin-Stammlösung dauersteril und länger haltbar machen sollen. Man versuchte z. B. als Antiseptica „Chininsalze" zuzusetzen, die „ihrer langdauernden Wirkung wegen immer wieder hervorgeholt werden, obwohl sie zweifellos Gewebsschädigungen verursachen". (H. Braun)[4]) „In den Morgenroth'schen China-Alkaloiden glaubte man Desinfizientien zu haben, die bei gleichzeitig geringfügiger schädlicher Gewebswirkung noch starke, spezifisch bakterizide Eigenschaften zu entfalten vermögen." (Bechtel)[1]). Morgenroth fand, daß die Desinfektionskraft der sich aus der Aufspaltung des Chinuklidinkernes ergebenden Verbindungen, Chinatoxine genannt, höher ist als die des Stammalkaloids. (Weyl's Handbuch)[22]).

Über die Wirkung der mit Chinaderivaten versetzten Injektionslösung berichtet als erster Hofrath[12]). Er verwandte als Zusatz zur Novocain-Suprarenin-Kochsalzlösung die Chinaderivate Vuzinotoxin und Eukupinotoxin. Bei seinen bakteriologischen Untersuchungen erwies sich die Desinfektionskraft der mit Vuzinotoxin versetzten Lösung stärker als die des Eukupinotoxin. Aber nur in sehr starker Verdünnung wirkte der Zusatz von Vuzinotoxin ebenso wie der des Eukupinotoxins in der Injektionslösung nicht gewebsschädigend. Hofrath stellte zunächst fest, daß eine Lösung von Novocain-NaCl-Suprarenin plus Vuzino-

toxin 1 : 1000 intra- und subcutan in den Unterarm injiziert, schmerzhafte ödematöse Schwellungen bewirkte, die erst nach einigen Tagen zurückgingen. Die intracutane Injektion hinterließ zudem eine linsengroße Nekrose an der Einstichstelle. Selbst schwächere Lösungen, auch noch von 1 : 80 000 riefen deutliche Gewebsirritationen hervor. Erst eine Lösung 1 : 100 000 injiziert, wurde vollkommen reaktionslos vertragen. Diese letztere Konzentration zeigte auch im bakteriologischen Suspensionsversuch eine genügende bakterizide Wirkung. Hofrath kam daher zu dem Schluß, daß nur eine Verdünnung von 1 : 100 000 für die Praxis in Frage komme. „Ferner", erklärt Hofrath, „zeigen die Chinaderivate auch trotz starker Verdünnung bei lokaler Infiltration eine günstige Beeinflussung des Wundheilverlaufes, die nach Klapp (bei Hofrath)[12]) auf der Entwicklungshemmung und Virulenzschwächung des Keimgehaltes, ferner auf einer entzündungswidrigen Eigenschaft, einer Eigentümlichkeit des Chinins, die von Binz gefunden, beruht."

Als erstes autogen-steriles Lokal-Anaestheticum stellte dann die chemisch-pharmazeutische Industrie 1925 die „Novutoxlösung" her. Novutox besteht aus:

> Para-aminobenzoyldiäthylaminoäthanolum hydrochloricum nebst Adrenalin in Ringerlösung in den gebräuchlichen Dosierungen, und zwar Para-aminobenzoyldiäthylaminoäthanolum hydrochloricum im Gehalte von 0,5—4 Prozent, Adrenalin 0,005—0,001 Prozent, sowie Vuzinotoxin 1 : 80 000 plus 0,2 Benzoesäure.

Vuzinotoxin und Benzoesäure sollen dem Novocain-Suprareningemisch Haltbarkeit und bakterizide Kraft verleihen.

## II.

Die Beurteilung, die Novutox in den Ärzte- und Zahnärztekreisen gefunden hat, blieb geteilt. Für Novutox sprechen folgende Angaben:

> „Die Gefahr einer Infizierung des Ampulleninhaltes beim Öffnen ist nicht mehr zu befürchten." (Timpe)[20]). „In 300 komplizierten Fällen haben wir Novutox-Injektionen gemacht, ohne ein einzigesmal Infektionen post operationem gesehen zu haben. Das ist gewiß kein Zufall."
>
> „Auffallend ist, daß selbst in den schmutzigsten Mundhöhlen und bei vorhandenen Entzündungszuständen, ja bei Schwellungen der Weichteile das Novutox-Anaestheticum ohne Bedenken injiziert werden kann, ohne daß im geringsten unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten. Im Gegenteil, unverkennbar verläuft die Wundheilung besser als wir es sonst zu sehen gewöhnt sind." (Müller-Stade)[19])

Ähnlich urteilt Guido Fischer[6]). Fischer glaubt, daß zudem das Antisepticum in Novutox eine Reiztherapie ausübe.

Die Feststellung von Bergin[2]), daß man in Novutox — unbeschadet seiner Wirksamkeit — zur Verringerung der Giftigkeit

den Adrenalingehalt bis zu ein Drittel der Maximaldosis herabsetzen kann, erklärt Hammer[10]) folgendermaßen: „Die Abspaltungsprodukte des Adrenalins wirken vielleicht chemisch auf das Anaestheticum ein, während bei dem Novutoxanaestheticum das Lokal-Anaestheticum in seiner ganzen Masse zur Wirkung kommt. Mit dem Herabsetzen der Adrenalinmenge und dem Wegfall der sonst stets vorhandenen Abspaltungsprodukte sinkt die Giftigkeit, und die Verträglichkeit der Lösung steigt um ein ganz beträchtliches." Deneke[5]), der die Anwendung der Novutoxlösung ebenfalls empfiehlt, fand in ihr keine freie Säure und schreibt: „Durch die Säurung wird die Gewebstoleranz herabgesetzt, bezw. bei starker Anwesenheit von Säure werden die Gewebe geschädigt, sodaß dann dem Wachstum der mit der Lösung eingebrachten Bakterien der Boden vorbereitet ist."

Novutox wäre somit ein Lokal-Anaestheticum, wie es sich der Zahnarzt wünschen könnte. Das Mittel kann in beliebigen Mengen gekauft werden und darf in irgend einem offenen Gefäß stets bereitstehen, um jede benötigte Menge sofort entnehmen zu können. Dazu hebt Mulzer[21]) die rasche und anhaltende anaesthesierende Wirkung dieser Lösung hervor, wie Timpe[20]) besonders die Tiefe der Analgesie erwähnt.

Diese Stimmen, die in Novutox das langgesuchte Anaestheticum sehen, welches bei voller Wahrung der Vorzüge des Novocain-Suprareningemischs auch Haltbarkeit und Sterilität verbürgt, blieben nicht unwidersprochen. Wir finden in der Literatur Autoren, deren gewichtige Gründe Novutox nicht als Fortschritt auf dem Gebiete der Lokal-Anaesthesie anerkennen lassen.

Fliege[7]) lehnt als erster Novutox völlig ab und bezeichnet ein Zusatzdesinfiziens der Art, wie es dem Novutox-Anaestheticum beigegeben ist, „als Rückfall in die grauen Zeiten der Karbolära". Zudem kam Fliege[8]) auf Grund von Hautquaddelprüfungen und pharmakologischen Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß die Anwendung der Novutoxlösung in der Zahnheilkunde nicht zu verantworten sei. Fliege injizierte mehreren Versuchspersonen 0,4 ccm der Novutoxlösung nach der von H. Braun angegebenen Hautquaddelmethode zur Feststellung der örtlichen Verträglichkeit eines Lokal-Anaestheticums. Hierbei traten heftige Schmerzen auf, die noch kurze Zeit nach Beendigung der Injektion andauerten. Anderntags waren Entzündung, Schwellung und Perkussionsempfindlichkeit der Quaddelgegend deutlich wahrzunehmen. Nicht nur bei dieser Eignungsprobe der Novutoxlösung zur Erzeugung örtlicher Unempfindlichkeit kam Fliege zu einem ungünstigen Resultat; auch pharmakologische Feststellungen führten zur Ablehnung dieses Mittels. Der Hämatokritversuch zeigte unverkennbar Hämolyse, die Prüfung auf Veränderung des Blutfarbstoffes Methämoglobinbildung.

Laband[15]), der nur kurze Zeit später als Fliege sein Urteil über das Novutox-Anaestheticum bekannt gab, konnte die Beobachtungen von Fliege hinsichtlich der Schmerzauslösung im Quaddelversuch nur bestätigen. Ferner schreibt Laband: „Novutox ist nicht imstande, sich autogen steril zu halten." Zu dieser Schlußfolgerung führten folgende bakteriologischen Untersuchungen: Es wurden 10 ccm der Novutoxlösung mit 2 Tropfen einer Stäbchenkultur von gramfesten, plumpen Stäbchen infiziert, die aus der gesunden Mundhöhle gezüchtet waren. Nach 1/4stündiger Einwirkungsdauer wurde eine Öse in 10 ccm steriler Bouillon übertragen, und, um eine Wachstumsbeschränkung durch mitverimpftes Desinfiziens möglichst auszuschließen, aus dieser Flüssigkeit wiederum eine Öse auf Agar bezw. in Bouillon überimpft und 24 Stunden bei 37 Grad bebrütet. Die Bouillon zeigte hierauf starke Trübung, der Agar üppiges Wachstum. In einem anderen Versuch infizierte Laband 10 ccm Vuzinotoxin 1 : 100 000 mit einigen Ösen Mundspeichel eines Gesunden. Nach 15 Minuten Einwirkung wurde wiederum eine Öse mit 10 ccm steriler Bouillon verdünnt. Die Impfung auf Agar ließ auch hier üppiges Wachstum verschiedener Mundbakterien, unter anderen von Coccen, erkennen.

Die Nachprüfung der mit Zusatzdesinfizientien versetzten Novocain-NaCl-Suprarenin-Lösungen, die Bechtel[1]) vornahm, ließ ebenfalls die Anwendung des Novutox nicht empfehlenswert erscheinen. In allen Fällen wurde auch bei der Novutoxinjektion eine unvergleichlich stärkere Schmerzempfindung festgestellt, als bei der Injektion einer frisch dosierten zusatzfreien Lösung. Die Quaddel der ersteren Flüssigkeit hinterließ zudem eine Rötung der Haut, die 2 Tage sichtbar blieb. Die bakterizide Wirkung fand Bechtel gering und erklärt: „Novutox sowie Sterocain (ebenfalls ein Lokal-Anaestheticum mit China-Alkaloidzusatz) erfüllen nicht die Forderung, daß sie sich rasch und sicher selbst sterilisieren." Diese Folgerung konnte Bechtel aus den Ergebnissen seiner bakteriologischen Untersuchungen ziehen, deren Anordnung hier wiedergegeben sei.

Versuchsanordnung von Bechtel:

1. 10 ccm der Novutoxflüssigkeit wurden durch Eintauchen nicht steriler Gegenstände, wie z. B. Ampullenfeilen, verunreinigt, dann die Lösung in der Nähe des Fensters in einem Schälchen offen stehen gelassen, ohne daß jedoch die Lösung der direkten Sonneneinwirkung ausgesetzt wurde. Nach Ablauf verschiedener Einwirkungszeiten wurden je 0,5 ccm mit 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Hiervon wurden je 0,5 ccm in Bouillon gebracht, bezw. zu Agarplatten verarbeitet und 24 Stunden bei 37 Grad bebrütet. Zur Kontrolle wurde physiologische Kochsalzlösung in gleicher Weise infiziert. Nur

in einem Falle ging aus der Novutoxlösung nach 15 Minuten Einwirkung noch eine Bakterienkolonie hervor, während die Bouillon nach dieser Zeit in allen Fällen sich als „schwachgetrübt" erwies.

2. Der zweite Versuch demonstrierte die Verhältnisse deutlicher. Als Testobjekte wählte Bechtel nunmehr Reinkulturen von Staphylococcus aureus, Streptokokken, Heubazillen, Bacterium coli. Je 2 ccm Novutox wurden mit je ½ Öse schwach und mit 1/5 Tropfen einer 24stündigen Bakterienbouillon stark infiziert. Nach Ablauf von 2 Minuten, 15 Minuten, 4 Stunden und 24 Stunden wurden 0,3 ccm der Injektionslösung mit 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, hiervon 0,2 Kubikzentimeter mit Nähragar vermischt und Platten gegossen. Zur Kontrolle beimpfte und bearbeitete Bechtel in gleicher Weise je 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Hier konnte eine Lebensfähigkeit der Staphylococcen noch nach 4-stündiger Einwirkung festgestellt werden. Gegenüber Streptokokken war der bakterizide Einfluß stärker. Für Kolibazillen galt etwa das gleiche. Sehr wenig wirkte sich die antiseptische Kraft des Novutox auf Heubazillen aus. Nach 24stündiger Einwirkung war zwar eine Abnahme der ursprünglichen Einsaat bis zur Hälfte zu verzeichnen, aber eine Abtötung aller Keime war in dieser Zeit nicht zu erreichen. Dieses letztere Ergebnis entspricht auch dem Hinweis von B e r g i n [2]), daß sporenbildendes Material kaum beeinflußt wird.

## III.

Die Verträglichkeit eines Lokal-Anaestheticums ist, wie schon eingangs erwähnt, abhängig von seiner resorptiven, meist zentralen Giftigkeit und dem Ausmaß etwa entstehender lokaler Gewebsschädigung. Ob Novutox resorptive Giftigkeit besitzt, habe ich nicht nachgeprüft, da sowohl die bakteriologischen Untersuchungen als auch die Quaddelversuche ein ausreichendes Urteil über seine Verwendbarkeit in der zahnärztlichen Praxis gestatten. In der großen Chirurgie müßte allerdings die zentrale Giftigkeit ausschlaggebend sein, da dort meist größere Mengen eines Anaestheticums verwendet werden, während in der zahnärztlichen Sprechstunde gewöhnlich 2 ccm für einen Patienten ausreichen und somit die Gefahr einer zentralen Wirkung immerhin gering bleibt. Auch aus der allgemeinen Chirurgie wird nur von einem Fall, bei dem der Patient nach Novutoxinjektion für kurze Zeit über Doppelsehen klagte, berichtet. „Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß hier eine besondere Chinin-Überempfindlichkeit vorlag, und daß die Sehstörungen auf den geringen Gehalt an Chinatoxin in Novutox zurückzuführen sind." (Leffmann) [16]). Wichtiger ist in

der zahnärztlichen Praxis die lokale Verträglichkeit, da hier nicht selten Injektionen lediglich zur schmerzlosen Ausführung rein technischer Arbeiten, z. B. Cavitäten-Präparationen, Beschleifen des Kronenstumpfes usw. vorgenommen werden müssen, ohne daß sich ein operativer Eingriff anschließt. Eine lokale Gewebsschädigung würde hierbei unbedingt zur Ablehnung eines sehr erwünschten Hilfsmittels führen, das geeignet ist, diese Arbeiten schnell und doch auf das genaueste in der für den Patienten schonendsten Weise ausführen zu können.

Zur Vermeidung von Gewebsschädigungen bei Verwendung eines Lokal-Anaestheticums ist vor allem bei unbedingter Sterilität der Lösung eine nahezu neutrale Reaktion erforderlich. Novutox soll sich nun nach Angabe des Herstellers bei offener Aufbewahrung steril erhalten. Zur Nachprüfung dieser von dem Hersteller aufgestellten Behauptung wurden von mir folgende Sterilitätsproben angestellt. In mehrere einfache Reagenzröhrchen wurden 10 ccm Novutoxflüssigkeit gefüllt und zur Bebrütung 48 Stunden bei 37 Grad im Brutschrank belassen. Die so auf ihren Keimgehalt ausgeführte Prüfung gleich nach der Entnahme der Novutoxlösung aus der Ampulle, sowie 4 Wochen später, nachdem die Lösung während dieser Zeit im offenen Reagenzglas gestanden hatte, ergab das überraschende Resultat, daß nicht eine Spur von Trübung auftrat. Die Luftkeime schienen also abgestorben.

Dennoch erschien es fraglich, ob die Novutoxlösung auch Krankheitserreger abtötet. Ich versetzte daher das Mittel nacheinander mit Keimen verschiedenster Resistenz, die gelegentlich als Verunreinigung einer „sterilen" Novutoxlösung hineingelangen können. Benutzt wurden hierfür: Bacterium coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus hämolyticus, Diphteriebazillen und Heubazillen. Bei allen Untersuchungen verwandte ich ausschließlich Novutoxampullen mit 50 ccm Inhalt, die ich aus einer Apotheke bezogen hatte. Bei beiden Versuchen wurde die bakterizide Kraft von Novutox sowohl auf Keime verschiedener Resistenz als auch auf verschiedene Keimmengen festgestellt. Zur Bestimmung der Keimmenge wählte ich das Zählverfahren von Schmidt.

Ich infizierte je 10 ccm Novutoxlösung mit je 1 Tropfen einer 1, 10, 100 Millionen und 1 Milliarde Keime enthaltenden Aufschwemmung der oben genannten Bakterienarten. Aus der derart mit bestimmten Keimmengen versetzten Novutoxlösung wurden nach 1' 2' 5' 10' 15' 30' 45' 60' 2 Std. 5 Std. je 5 Ösen in Nährbouillon überimpft, die dann für 48 Std. im Brutschrank blieb. Für die Diphtheriebazillen benutzte ich eine besonders hergestellte Bouillon, die mir von den Behring-Werken in Marburg in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt waren. Die Er-

gebnisse dieser Suspensionsversuche sind aus Tabelle I ersichtlich. Der Einfachheit halber gebe ich nur die Grenzwerte von Zeit und Menge an.

Aus Tabelle II geht hervor, daß die Keimzahl der zu desinfizierenden Lösung bei der Bestimmung der Desinfektionskraft eines Mittels von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wie schon die Darstellung der Grenzwerte in den Tabellen anzeigt, muß mit der Erhöhung des Keimgehaltes einer Flüssigkeit auch die Einwirkungsdauer des Desinfiziens verlängert werden. Diese Tatsache wird noch deutlicher demonstriert in der vollständigen Wiedergabe der Ergebnisse eines Versuches mit Staphylococcen (siehe Tabelle II).

## Tabelle I.

Keim-Wachstum nach künstlicher Infektion von Novutox.
(Suspensionsversuch)

| Keimzahl: | Keimart: | Dauer der Einwirkung: 1' | 2' | 5' | 10' | 15' | 30' | 45' | 60' | 2 Std. | 5 Std. | Kontr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Million | Strept. haemol. | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + |
| | Bact. coli. | + | + | + | — | | — | — | — | — | — | + |
| | Staph. aureus | + | + | + | + | + | — | — | — | — | — | + |
| 1 Milliarde | Strept. haemol. | + | + | + | — | - | — | — | — | — | - | + |
| | Bact. coli. | + | + | + | + | + | + | - | — | — | — | + |
| | Staph. aureus | + | + | + | + | + | + | + | + | + | — | + |
| nicht bestimmt | Diph. Baz. | + | — | - | — | - | — | — | — | — | - | + |
| | Heu Baz. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

## Tabelle II.

Keim-Wachstum nach künstlicher Infektion von Novutox mit wachsender Staphylokokkenmenge. (Suspensionsversuch)

| Keimzahl: | Keimart: | Dauer der Einwirkung: 1' | 2' | 5' | 10' | 15' | 30' | 45' | 60' | 2 Std. | 5 Std. | Kontr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Million | Staph. aureus | + | + | + | + | — | — | — | — | — | — | + |
| 10 Million | Staph. aureus | + | + | + | + | + | — | — | — | — | — | + |
| 100 Million | Staph. aureus | + | + | + | + | + | + | + | + | — | - | + |
| 1 Milliarde | Staph. aureus | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

+ = Wachstum der betreffenden Bakterienart.

— = kein Wachstum der betreffenden Bakterienart.

## Tabelle III.

Keim-Wachstum nach künstlicher Infektion von Novutox.
(Keimträgerversuch)

| Keimzahl. | Keimart: | Dauer der Einwirkung: 1' | 2' | 5' | 10' | 15' | 30' | 45' | 60' | 2 Std. | 5 Std. | Kontr. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 Million | Strept. haemol. | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | + |
| | Bact. coli. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | — | + |
| | Staph. aureus | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 1 Milliarde | Strept. haemol. | + | + | + | + | — | — | — | — | — | — | + |
| | Bact. coli. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | Staph. aureus | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| nicht bestimmt | Diph. Baz. | + | + | + | + | + | + | — | — | — | — | + |
| | Heu Baz. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

+ = Wachstum der betreffenden Bakterienart.
— = kein Wachstum der betreffenden Bakterienart.

Die Keimzahl bei Heu- und Diphtheriebazillen ist nicht bestimmt worden. 1 ccm der Heubazillen-Abschwemmung von etwa 6 Röhrchen wurde mit 50 ccm physiologischer NaCl-Lösung auf 10 ccm Novutox gebracht. Von den wesentlich feineren Diphtheriekeimen fügte ich 1 ccm einer Abschwemmung von etwa 10 Röhrchen in 30 ccm physiologischer NaCl-Lösung auf 10 ccm Novutox. Während die resistenten sporenbildenden Heubazillen in wiederholten Versuchen stets in allen Röhrchen wuchsen, wurden die sehr empfindlichen Diphtheriekeime durch Novutox in 1—2 Minuten abgetötet (siehe Tabelle I).

Für den Keimträger-Versuch verwandte ich Battistläppchen. Die Keimzahlbestimmung wurde wieder nach dem Verfahren von Schmidt vorgenommen. (Heu- und Diphtheriebazillen wie oben). Diese Methode ermöglichte es, Bakterienaufschwemmungen herzustellen, die in 1 ccm die gleiche Keimmenge enthielt, wie im Suspensionsversuch. Je 30 ccm einer Aufschwemmung, welche die Keimzahl von 1, 10, 100 Millionen usw. enthielt, ließ ich 2 Stunden lang auf 15 Battistläppchen (Größe etwa 1 qcm) im Brutschrank einwirken. Die 12 Battistläppchen der ersten Schale überschichtete ich mit 20 ccm Novutox, die übrigen 3 zur Kontrolle mit 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung. Nach Ablauf bestimmter Zeiten wurde je 1 Läppchen herausgenommen und zweimal in aqua dest. gewaschen. Die Novutoxlösung war daher dann nicht mehr imstande, weiter auf die Bakterien einzuwirken, wohingegen die noch lebensfähigen, an den Battistläppchen haftenden Keime nach ihrer Übertragung in alkalische Bouillon (pH. 8,0) und 48stündiger Bebrütung auskeimen konnten (siehe Tabelle III).

Jede dieser Versuchsreihen wurde mehrmals wiederholt. Wesentliche Unterschiede zeigten sich dabei nicht. Die Resultate im Keimträger-Versuch, bei denen eine Nachwirkung des Novutox in der Nährbouillon ausgeschlossen ist, weisen eine weit geringere bakterizide Wirkung des Anaestheticums auf, als bei sonst gleichen Verhältnissen im Suspensionsversuch. In den Ergebnissen habe ich die von G. Bechtel gemachten Angaben weitgehend bestätigt gefunden. Die Streptococcen hatten ihre Lebensfähigkeit nach 15 Minuten Einwirkung der Novutoxlösung in beiden Versuchsmethoden eingebüßt. Für Diphtherie-Bazillen gilt etwa das gleiche. Was die Desinfektionskraft gegenüber Kolibazillen und Streptococcen angeht, so ist im Suspensionsversuch noch ein verhältnismäßig günstiges Resultat festzustellen, wohingegen im Keimträgerversuch Novutox lediglich Abtötung der Kolibazillen bei schwach infizierter Lösung und auch erst nach 2 Stunden bewirken konnte. Staphylococcus aureus zeigte bei einer Keimzahl von 1 Million und 1 Milliarde noch nach 5stündiger Einwirkung von Novutox in der Nährbouillon deutliches Wachstum. Ebenso verhielten sich die sporenbildenden Heubazillen. Aus den drei Tabellen ist klar zu erkennen, daß Novutox, mit pathogenen Keimen infiziert, eine derart schwach bakterizide Kraft aufweist, daß diese praktisch bedeutunglos bleibt. Daß beim Öffnen und ungeschützten Stehenlassen in den Ampulleninhalt gelangte Krankheitserreger durch Novutox zur Übertragung gelangen können, liegt daher durchaus im Bereiche der Möglichkeit. Vor der Aufbewahrung der Injektionslösung Novutox in einem offenen Gefäß im Sprechzimmer des Arztes muß nach diesen Ergebnissen gewarnt werden. So ist zum Beispiel denkbar, daß ein Kranker mit offener Tuberkulose in der Sprechstunde die „gleich bei der Hand stehende, stets gebrauchsfertige Injektionslösung" mit Tuberkelbazillen infiziert. Die geringe bakterizide Wirkung des Novutox auf diese sehr resistenten Keime dürfte kaum ausreichen, um das Offenstehenlassen der Injektionslösung als in der Tat gefahrlos zu bezeichnen. Ebenso dürfte eine Novutoxinjektion „bei vorhandenen Entzündungszuständen und Schwellung der Weichteile" (Müller-Stade) [19]) nicht zu verantworten sein, ebensowenig wie „in der Nähe entzündlicher Schwellungen, wo die Demarkationslinie nicht sicher zu erkennen war". (Fischer) [6]). In jedem Falle ist bei der Injektion eine Verschleppung der Keime möglich, deren Folgen sehr unliebsam sein könnten, denn niemals wird die schwache bakterizide Kraft in dem Novutox-Anaestheticum diese Keimverschleppung verhüten können.

Einleitend habe ich schon gesagt, daß zur Vermeidung lokaler Gewebsschäden unbedingte Sterilität aber auch fast neutrale Reaktion des Lokal-Anaestheticums erforderlich sind. Bei Ausführung von Sterilitätsproben mit Novutox war nicht allein auf-

fallend, daß nach 4 Wochen langem Offenstehen und 48stündiger Bebrütung bei 37 Grad keine Trübung der Flüssigkeit durch Bakterienwachstum aufgetreten war, sondern daß die Novutoxlösung zudem wasserklar blieb. Bekanntlich ist ein Novocain-Suprareningemisch nur recht begrenzt haltbar. Schon wenig Zeit nach der Mischung beider Präparate ist rein äußerlich an der Gelbfärbung die Zersetzung (Oxydation) zu erkennen. „Und zwar beschleunigt sowohl Temperatur als auch die Größe des pH der Lösung den Eintritt der Reaktion." (Fliege) [9]). Die außerordentliche lange Haltbarkeit des Novutox trotz Erwärmung auf 37 Grad legten es nahe, seine Wasserstoff-Ionen-Konzentration festzustellen. Schon die einfache Prüfung, die ich mit Lackmus-Papier vornahm, zeigte im Gegensatz zu den Untersuchungen von Deneke [5]), der keine freie Säure gefunden zu haben angibt, daß Novutox deutlich sauer reagiert. Schon Fliege [8]) fand 1925 im Novutox einen Säuregehalt von pH 2,8, Bechtel [1]) 1931 einen solchen von 4,1. Ich selbst konnte mit dem von Michaelis angegebenen Komparator noch eine Wasserstoff-Konzentration von pH 5,4 feststellen. Somit scheint, daß die Herstellerfirma im Laufe der Zeit bemüht war, den Säuregehalt des Novutox zu verringern. pH 5,4 stellt jedoch noch immer eine erheblich saure Reaktion dar. Die Tatsache, daß durch Säurezusatz die Haltbarkeit eines Novocain-Suprarenin-Gemisches erreicht werden kann, läßt die Vermutung zu, daß auch die Stabilität der Novutox-Lösung neben der oxydationshemmenden Eigenschaft des zugefügten Chinatoxins in dem geringen pH-Wert der Novutox-Lösung zu suchen ist. Ebenso vermag die verhältnismäßig hohe bakterizide Kraft der Benzoesäure ($^1/_3$ an Normalsäure genügt im Vergleich zu andern Säuren) die antiseptische Wirkung von Vuzinotoxin in dem Lokal-Anaestheticum zu verstärken. Beide Zusätze (Benzoesäure und Vuzinotoxin) stellen die lokale Verträglichkeit des Novutox bedenklich in Frage. Einmal schädigt die Anwesenheit von Säure das Gewebe, als zweites hat schon Hofrath [12]) einen Zusatz von Vuzinotoxin in der Konzentration 1 : 80 000 als unzulässig gefunden. Außerdem kann man Fliege nur zustimmen, wenn er es als einen „groben Denkfehler" bezeichnet, zu glauben, daß ein Mittel, in dem abgetötete Bakterienleiber sich befinden, reizlos vertragen werden soll. Eine infizierte Novutox-Lösung mit genügend autogener, bakterizider Wirkung ist als Bakteriensuspension anzusprechen. Jede Art vom Impfstoff, ins Gewebe gebracht, verursacht aber Schwellung und Schmerzempfindung der Haut.

Meine Quaddelversuche mit Novutox sollten über seine lokale Verträglichkeit weitere Auskunft geben. Als Versuchspersonen wählte ich stets nur hellhäutige und blonde Individuen. Die Personen mit heller Hautfarbe wurden deshalb bevorzugt, weil bei ihnen jede entzündliche Reaktion der Haut

leicht und deutlich zu erkennen ist. Jeder meiner sieben Versuchspersonen, wie auch mir selbst, wurde je 1/4 ccm Novutox intracutan auf der Beugeseite der Unterarme unter Vermeidung von Bezirken, in denen sich größere Blutgefäße befinden, injiziert. Bei der Ausführung der Injektion hielt ich mich streng an die Vorschriften von H. Braun. Die Nadel wurde fast parallel zur Haut eingeführt und das Mittel langsam ohne größeren Druck anzuwenden injiziert. Zur genaueren Kontrolle der Ausdehnung der analgetischen Zone wurden an der für den Einstich vorgesehenen Stelle der Beugeseite des Unterarmes mit Hilfe eines Kautschukstempels fünf zu einem Kreuz verbundene Rechtecke aufgedruckt. Jeder Versuch wurde unter aseptischen Kautelen vorgenommen. „Um ein Mittel zur örtlichen Betäubung auf seine klinische Brauchbarkeit beurteilen zu können, muß es hinsichtlich seiner Wirkung mit dem bis heute als das beste anerkannten Anaestheticum in Vergleich gesetzt werden." (Fliege) [9]). Aus diesem Grunde stellte ich eine Novocain-Kochsalzlösung nach dem von Seidel angegebenen Verfahren mit dem gleichen Suprarenin-Zusatz her wie in Novutox. Novutox enthält nach Angaben der Herstellerfirma 0,005 Prozent Suprarenin. Diesem Gehalt entsprechen fünf Tropfen („Höchst" 1 : 1000) aus der Seidel'schen Pipette auf 3 ccm oder 0,05 mg Suprarenin ad 1 ccm 2prozentiger Novocain-NaCl-Lösung. Mit der so frisch zubereiteten Lösung führte ich dann die gleichen Quaddelversuche bei denselben Versuchspersonen aus. Um diese in keiner Weise zu beeinflussen, blieb ihnen unbekannt, welches Mittel ihnen bei den verschiedenen Injektionen eingespritzt wurde. Injiziert wurde jeweils 1/4 ccm der beiden Lösungen. Die Angaben der Versuchspersonen, die objektiven Befunde am Tage der Einspritzung und die Beobachtungen an weiteren 8 Tagen wurden genau protokolliert.

**Protokoll über die Quaddelversuche nach der Braun'schen Methode.**

Ia. Herr F. M., 22 Jahre alt, Injektion 6. 11. 1935, 15.40 Uhr, linker Unterarm, 2prozentige Novocain-Kochsalzlösung plus 0,05 mg Suprarenin ad 1 ccm.

**Beobachtungen:**

Ein leises Prickeln bis zum Ende der Injektion.

Blutaustritt an der Einstichstelle, Quaddel bläulich, fast konzentrische Ausdehnung des analgetischen Bezirkes, starke Erektion der Haarbälge in der analgetischen Zone. (Die Ausdehnung der analgetischen Zone wurde nicht gemessen.)

Am Abend desselben Tages zeigte die Quaddelgegend folgendes Bild: Quaddel rot, um die Quaddel herum ein ziemlich breiter anämischer Ring, der wieder von einem scharf abgegrenzten, 2 mm breiten hochroten Hof umgeben war.

Am nächsten Tage noch eine ganz geringe Rötung der Quaddel, Röte und Einstichstelle am zweiten Tage nicht mehr sichtbar.

Ib. Herr F. M., 22 Jahre alt, Injektion: 6. 11. 1935, 15.45 Uhr, rechter Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Injektionsschmerz wesentlich stärker als links.

Quaddel blaß, in der anämischen Zone starke Erektion der Haarbälge, nach 8 Minuten Rötung der Quaddel in voller Größe.

(Ausdehnung der analgetischen Zone wie links, sie wurde nicht gemessen.)

Die Rötung der Quaddel hielt 3 Tage an, die Einstichstelle war am Tage des nächsten Versuchs (10. 11.) durch eine linsengroße Verfärbung der Haut deutlich erkennbar, die Perkussion der Quaddelgegend konnte am ersten Tage nicht als „direkter Schmerz" bezeichnet werden.

Ic. Herr F. M., 22 Jahre alt, Injektion: 10. 11. 1935, 9.20 Uhr, rechter Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Kurzer aber heftiger Schmerz bei Beginn der Einspritzung.

Nach 8 Minuten Rötung der Quaddel, nach 20 Minuten größte Ausdehnung der analgetischen Zone, Quaddel nimmt um 1 Uhr eine bläuliche Verfärbung an, leichter Druckschmerz in der Quaddelgegend, 1.35 Uhr Analgesie geht zurück, leises Kribbeln in der Injektionsgegend, Quaddel nicht mehr verfärbt, um 2.30 Uhr ist die Analgesie auf Quaddelgröße zurückgegangen.

Quaddel 4 Tage deutlich rot, am fünften Tage nur noch wenig verfärbt, keine Druckempfindlichkeit mehr.

IIa. Herr H. K., 22 Jahre alt, Injektion: 6. 11. 1935, 16.04 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Die Einspritzung wurde als äußerst schmerzhaft bezeichnet.

Nach Abgabe des Mittels in das Gewebe Quaddel sofort blaß, in der anämischen Zone deutliche Erektion der Haarbälge, nach 5 Minuten Rötung der Quaddel, nach 25 Minuten mittleres Quadrat völlig gerötet, nach 2 Stunden keine Rötung mehr, Quaddel leicht-livides Aussehen, abends erneut Rötung der Quaddel, H. K. klagte über ein merkwürdiges Schwächegefühl im linken Unterarm, Ausdehnung der Analgesie ähnlich wie bei Ia, Ib, nach 20 Minuten war die weiteste analgetische Zone erreicht.

Die Rötung blieb 2 Tage bestehen, keine Druckempfindlichkeit.

IIb. Herr H. K., 22 Jahre alt, Injektion 6. 11. 1935, 16,06 Uhr, rechter Unterarm, 2prozentige Novocain-Kochsalzlösung plus 0,05 mg Suprarenin ad 1 Kubikzentimeter.

Beobachtungen:

Injektionsschmerz wesentlich geringer als links.

Abends difusse Rötung, ausstrahlend von der Quaddel, ungefähr markstückgroß, geringe Druckempfindlichkeit.

Am folgenden Tage keine Rötung, keine sonstigen subjektiven Beschwerden.

IIc. Herr H. K., 22 Jahre alt, Injektion 10. 11. 1935, 15.21 Uhr, linker Unterarm, Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Kurzer durchdringender Schmerz bei Abgabe des Mittels ins Gewebe.

Quaddel blaß, Erektion der Haarbälge, nach 11 Minuten Rötung der Quaddel, nach 15 Minuten Rötung intensiver, nach 20 Minuten erreicht die analgetische Zone die weiteste Ausdehnung, 18.10 Uhr Analgesie beginnt zurückzugehen, 20.30 Uhr keine Analgesie mehr vorhanden.

Die Rötung der Quaddel blieb bis zum 13. 11. abends bestehen, in dieser Zeit deutliche Druckempfindlichkeit der geröteten Quaddel.

IIIa. Herr W. B., 21 Jahre alt, Injektion 8. 11. 1935, 11.27 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Injektion deutlich schmerzhaft.

Quaddel nach Abgabe des Mittels blaß, nach 5 Minuten Rötung der Quaddel, nach 8 Minuten etwas darüber hinaus, die Analgesie erreicht nach 25 Minuten die größte Ausdehnung und war um 17 Uhr völlig abgeklungen.

Für 4 Tage schwache Rötung der Quaddel, am Tage nach der Injektion Perkussionsempfindlichkeit der geröteten Stellen.

IIIb. Herr W. B., 21 Jahre alt, Injektion 8. 11. 1935, 11.31 Uhr, rechter Unterarm, 2prozentige Novocain-Kochsalzlösung plus 0,05 mg. Suprarenin ad 1 Kubikzentimeter.

Beobachtungen:

Injektionsschmerz beiderseits gleich.

Quaddel blaß, in der anämischen Zone deutliche Erektion der Haarbälge, nach 20 Minuten Abblassen der Anämie und Nachlassen der Erektion, die analgetische Zone nach 20 Minuten in ihrer weitesten Ausdehnung und um 16 Uhr wieder völlig abgeklungen.

Keine Rötung und keine Druckempfindlichkeit.

IVa. Herr F. F., 28 Jahre alt, Injektion 15. 11. 1935, 15.47 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Während der Dauer der Injektion heftiges Brennen, das gegen Ende abnimmt.

Mit Beendigung der Injektion Quaddel blaß, nach 5 Minuten Rötung der Quaddel, keine Druckempfindlichkeit. Die Ausdehnung der Analgesie erreicht nach 20 Minuten ihre größte Ausdehnung, sie ist nach 4 Stunden auf Quaddelgröße zurückgegangen und nach 5 Stunden besteht keine Analgesie mehr.

Rötung der Quaddel bleibt 3 Tage bestehen, Perkussionsempfindlichkeit trat nicht auf.

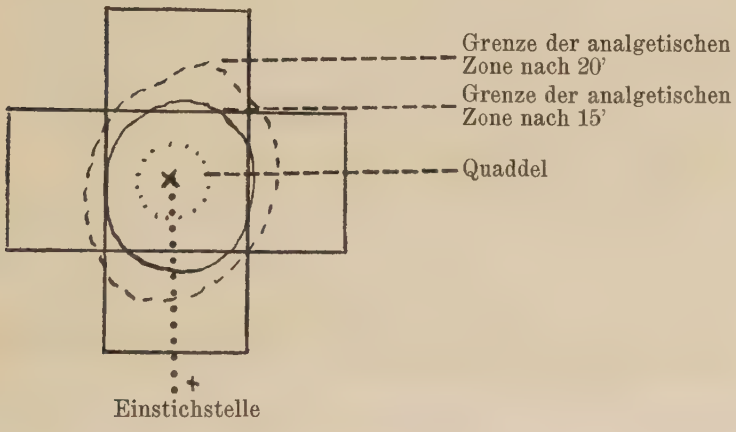
IVb. Herr F. F., 28 Jahre alt, Injektion 22. 11. 1935, 11.19 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Brennender Schmerz während der ganzen Dauer der Einspritzung.

Quaddel sofort blaß, nach 10 Minuten gerötet, nach Rückgang der Analgesie Rötung im ganzen mittleren Quadrat, bis zum Abend Rötung wieder auf Quaddelgröße verringert. Nach 19 Minuten erreicht die analgetische Zone die größte Ausdehnung, beginnt nach 3 Stunden zurückzugehen und ist nach 5½ Stunden völlig abgeklungen.

4 Tage besteht eine leichte Rötung in der Quaddelzone, keine Klopfempfindlichkeit.



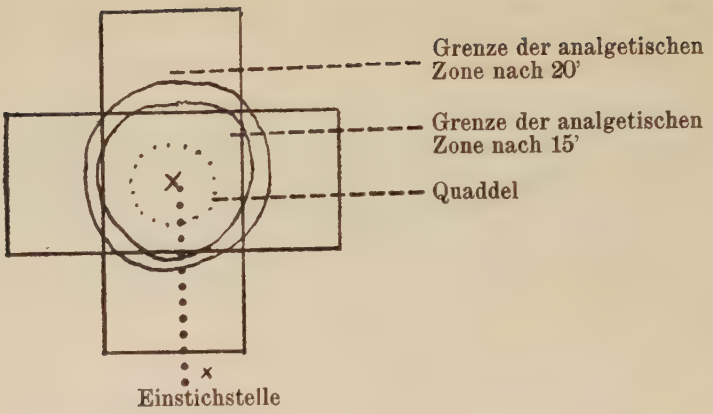

IVc. Herr F. F., 28 Jahre alt, Injektion 27. 11. 1935, 15.34 Uhr, 2prozentige Novocain-Kochsalzlösung plus 0,05 mg Suprarenin ad 1 ccm.

Beobachtungen:

Kein Injektionsschmerz.

Nach beendeter Einspritzung Quaddel anämisch, deutliche Erektion der Haarbälge in dem anämischen Bezirk. Nach 10 Minuten Rötung der Quaddel, nach 26 Minuten mittleres Quadrat gerötet in voller Größe, nach 35 Minuten um 3 mm darüber hinaus, Einstichstelle dabei schwachrot mit einem schmalen anämischen Gürtel. Nach 2 Stunden wieder allgemeine Rötung des mittleren Quadrates, die sich nach 3 Stunden auf Quaddelgröße beschränkt.

Am folgenden Tage keine Rötung mehr, keine Klopfempfindlichkeit.




Va. Herr K. E., 29 Jahre alt, Injektion 15. 11. 1935, 15.45 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Kurzer, stechender Injektionsschmerz.

Gleich nach der Injektion Quaddel blaß, deutliche Erektion der Haarbälge in der anämischen Zone, nach 4 Minuten Rötung der Quaddel, nach 30 Minuten keine Rötung mehr, abends Quaddelbezirk wieder intensiv rot, weiteste Analgesie-Zone nach 22 Minuten erreicht. Analgesie abgeklungen nach 6 Stunden.

Deutliche Rötung der Quaddelzone während 6 Tage. In den 2 ersten Tagen Quaddel perkussionsempfindlich. K. E. gibt an, er habe das Gefühl, „als ob da etwas drinnenstecke".

Vb. Herr K. E., 29 Jahre alt- Injektion 22. 11. 1935, 15.25 Uhr, linker Unterarm Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Heftiger, kurzer Injektionsschmerz.

Nach Abgabe des Mittels Quaddel anämisch, nach 5 Minuten gerötet, nach 35 Minuten keine Rötung mehr und nach Rückgang der Analgesie Quaddel wieder stark gerötet. Analgesie nach 20 Minuten die größte Ausdehnung erreicht, nach 9 Stunden nur noch ein geringes taubes Gefühl an der Einstichstelle. 2 Tage Quaddel stark gerötet und druckempfindlich.

Weitere 3 Tage zeigt Quaddelzone bläuliche Verfärbung.

VIa. Herr E. F., 26 Jahre alt, Injektion 22. 11. 1935, 11.20 Uhr, linker Unterarm Novutox 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Heftiges Brennen bis zum Ende der Injektion.

Sofortige Rötung der Quaddel, nach 20 Minuten Quaddel dunkel verfärbt, nach Rückgang der Analgesie wieder deutlich rot. Analgesie er-

reicht nach 22 Minuten die größte Ausdehnung, nach $5^1/_4$ Stunden Analgesie abgeklungen.

Die Rötung der Quaddel besteht noch am 27. 11., die Quaddelgegend ist 2 Tage klopfempfindlich „als ob eine Nadel darin abgebrochen sei".

VIb. Herr E. F., 26 Jahre alt, Injektion 27. 11. 1935, 15.30 Uhr, rechter Unterarm 2prozentige Novocain-Kochsalzlösung plus 0,05 mg Suprarenin ad 1 Kubikzentimeter.

Beobachtungen:

Kein Injektionsschmerz.

Nach Beendigung der Injektion Quaddel anämisch, in dem anämischen Bezirk deutliche Erektion der Haarbälge. Nach 15 Minuten Rötung der Einstichstelle, Quaddel noch immer anämisch, nach 30 Minuten auf der Grenze des mittleren Quadrates ein dunkel verfärbter Hof um die anämische Quaddel, nach 45 Minuten ist die vorher verfärbte Stelle deutlich rot, nach 2 Stunden ist das mittlere Quadrat wieder völlig rot, nach abgeklungener Analgesie keine Rötung mehr sichtbar, größte Ausdehnung der Analgesie nach 20 Minuten, völlig abgeklungen nach 4 Stunden 25 Minuten.

Am folgenden Tage Quaddel nochmals gerötet, am nächsten Tage keine Rötung mehr, an keinem Tage Quaddelgegend klopfempfindlich.

VIIa. Herr F. C., 24 Jahre alt, Injektion 22. 11. 1935, 11.18 Uhr, linker Unterarm, Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Heftiger Schmerz zu Beginn der Injektion.

Gleich nach beendeter Injektion rötet sich die Quaddel, größte Ausdehnung der analgetischen Zone nach 18 Minuten, nach 5½ Stunden besteht keine Analgesie mehr.

Eine leichte Rötung der Quaddelzone bleibt 2 Tage zurück, am 27. 11. dunkle Verfärbung der Haut, wo vorher Rötung bestand. Am ersten Tage Quaddel druckempfindlich.

VIIb. Herr F. C., 24 Jahre alt, Injektion 27. 11. 1935, 15.32 Uhr, rechter Unterarm, Novutox, 0,005 Prozent Suprarenin.

Beobachtungen:

Heftiger, stechender Schmerz zu Beginn der Injektion.

Quaddel erst blaß, nach 4 Minuten deutlich gerötet, nach 20 Minuten Analgesie in ihrer größten Ausdehnung, nach 5 Stunden 20 Minuten völlig abgeklungen.

Quaddelgegend am folgenden Tag perkussionsempfindlich, Rötung der Quaddel besteht 5 Tage.

---

Jede Einstichstelle der Novutox-Injektion war nach 8 und 14 Tagen noch deutlich zu sehen, bei Herrn Professor Fliege selbst noch nach 3 Wochen. Bei F. F., E. F. und F. C. noch am 2. 12. 1935. In jedem Falle war die Einstichstelle der Novutox-Injektion an der linsengroßen bläulichen Hautverfärbung zu erkennen.

4. 11. 1935 Novutox mir selbst injiziert, erzeugte nach kurzer Zeit eine analgetische Zone in Markstückgröße. Irgendeine Hautreaktion war bei meiner starkgebräunten Haut zunächst nicht festzustellen. Um 10.20 Uhr des abends lenkten Hitze und äußerste Empfindlichkeit gegen jede Berührung meine Aufmerksamkeit auf die Injektionsstelle. Es bestand eine brennende Röte und Schwellung im ganzen markierten Injektionsbezirk. Am Morgen war keine Rötung oder Schwellung mehr zu sehen, aber starke oder schnelle Armbewegungen verursachten stechende Schmerzen in dem Injektionsbezirk. Am zweiten Tage nach der Injektion war eine Berührung der Einstichstelle durch den Ärmel des Kleides noch recht unangenehm.

Die Feststellungen nach dem Protokoll bei Novutox-Injektionen lassen sich wie folgt zusammenfassen: kurzer, aber heftiger, durchdringender Schmerz zu Beginn der Injektion, bei empfindlichen Individuen oft noch bis zum Ende der Einspritzung fühlbar, eine Rötung der Hautquaddel oder eine leicht-livide Verfärbung blieb 2, 3, 5 und 6 Tage bestehen. Für 1 bis 2 Tage blieb die Quaddelstelle perkussionsempfindlich, und die Einstichstelle selbst war für 12 Tage und länger sichtbar.

Die Beobachtungen bei der Novocain-Suprarenin-Kochsalzlösung in derselben Konzentration wie Novutox ergaben im Quaddelversuch folgendes Bild: Geringes Prickelgefühl zu Beginn der Injektion, mit Abklingen der Analgesie wurde die Einstichquaddel blaß und es bildete sich ringsum ein hochroter Hof. Druckempfindlichkeit und sonstige Entzündungserscheinungen traten nicht auf. Selbst die Einstichstelle war nach 3 bis 4 Tagen nicht mehr festzustellen.

Das Auftreten einer hyperämischen Zone wurde von andern Autoren (F l i e g e, B e c h t e l) bei Quaddelversuchen mit der zusatzfreien Novocain-NaCl-Suprarenin-Lösung in der gebräuchlichen Dosierung (2 Tropfen Suprarenin aus der Seidel'schen Pipette auf 3 ccm Novocain) nicht beobachtet. Aber selbst in gleicher Konzentration wie Novutox wurde die frisch bereitete Novocain-NaCl-Suprarenin-Lösung unvergleichlich besser vom Gewebe vertragen als Novutox.

Die Versuche zeigten weiterhin, daß, wenn beide Mittel in derselben Konzentration angewandt wurden, die analgetischen Bezirke gleich groß waren und nach durchschnittlich 20 Minuten ihre größte Ausdehnung erreichten. Während die Analgesie der Novocain-Suprarenin-Kochsalzlösung nach 4 Stunden abgeklungen war, hielt die von Novutox 5 bis 6 Stunden an. Aber gerade diese langdauernde Analgesie ist für die Zahnheilkunde unerwünscht. Es ist für den Patienten unangenehm, nach einer Mandibular-Injektion 6 Stunden das Gefühl einer geschwollenen Wange zu haben, und beim Essen, Trinken und Sprechen durch die steife Lippe stark behindert zu sein. Daß wir eine Injektion zur Verhütung von Nachschmerzen bei Extraktionen brauchen (Mulzer) [21]), trifft nicht zu. Eine richtig behandelte Wunde darf auch nach der Extraktion

keine Schmerzen verursachen. Sind aber solche durch vorherige Vereiterung oder nachträgliche Infektion entstanden, so halten sie länger als 6 Stunden an, und per os gegebene schmerzlindernde Mittel sind m. E. eher am Platze. Nach dem Ausfall der Hautquaddel- und bakteriologischen Untersuchungen mußte ich es mir versagen, weitere klinische Versuche an Patienten durchzuführen.

Zusammenfassend ist über Novutox zu sagen:

1. Novutox erwies sich für längere Zeit haltbar und besitzt eine schwache bakterizide Kraft, die für die Praxis jedoch ohne Bedeutung ist.
2. Die Feststellung des Säuregehaltes ergab für Novutox den noch immerhin recht erheblichen Wert von pH 5,4.
3. Novutox wird vom Gewebe nicht reizlos vertragen. Es zeigten sich bei allen Quaddelversuchen deutliche Entzündungserscheinungen.
4. Eine Analgesie für etwa 6 Stunden, wie sie bei Novutoxanwendung erreicht wird, ist in der zahnärztlichen Praxis unerwünscht.

---

Die Anregung zu der vorliegenden Arbeit verdanke ich meinem Lehrer Herrn Professor Dr. F l i e g e, Marburg. Herr Professor Dr. P f a n n e n s t i e l ermöglichte mir in zuvorkommenster Weise meine bakteriologischen Untersuchungen. Für die wertvolle Unterstützung, die mir beide Herren in liebenswürdiger Weise bei meinen Arbeiten gewährten, fühle ich mich zu aufrichtigstem Danke verpflichtet, dem ich an dieser Stelle gern Ausdruck verleihe.

---

Ich versichere eidesstattlich, daß ich vorstehende Arbeit vollständig selbständig angefertigt habe. Andere als die angegebenen Hilfsmittel wurden dabei nicht benützt.

# Literatur-Angaben


1) Bechtel, G.: Zum Problem der sterilen Injektionslösung. D. M. f. Z. 1932, Seite 193.
2) Bergin, E.: Das Lokalanaestheticum Novutox. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 44, S. 1121.
3) Braun, H.: Die örtliche Betäubung, ihre wissenschaftl. Grundlagen und prakt. Anwendung. Leipzig: Ambr. Barth. 1925.
4) Braun, H.: Über Zusammensetzung und Anwendungsform der für die örtliche Betäubung erforderlichen Lösungen. Zahnärztl. Rdsch. 1926, Seite 239.
5) Deneke, H.: Zum Problem der sterilen Injektionslösungen. Zahnärztl. Rdsch. 1925, Nr. 7, S. 92.
6) Fischer, G.: Lokalanaesthesie. Fortschr. d. Z. II, S. 45.
7) Fliege, H.: Chinaderivate als Zusatz zu Lokalanaestheticis. Zahnärztl. Rdsch. 1925, Nr. 47, S. 739.
8) Fliege, H.: Über Novutox, die „sich selbst sterilisierende" Injektionsflüssigkeit zur örtlichen Betäubung. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1925, Nr. 18, S. 336.
9) Fliege, H.: Die Zusammensetzung und Sterilisation der Lösungen für die zahnärztl. Lokalanaesthesie. Habilitationsschrift, Verlag: R. Friedrichs, Universitäts-Buchdruckerei.
10) Hammer, F.: Über Novutox, das autogen-sterile Lokalanaestheticum. Melsunger pharm. Mittlg.
11) Holm, K.: Laboratoriumstechnik in der Medizin. Verlag Hartung, Hamburg.
12) Hofrath: Die Morgenroth'schen China-Alkaloide als Zusatzdesinfiziens zur Injektionslösung für örtliche Betäubung. Dtsch. Mtschr. Zahnheilk. 1924, S. 105.
13) Hubmann: Die Novutoxinjektionsflüssigkeit. Zahnärztliche Rdsch. 1925, Seite 540.
14) Hubmann: Novutox als Fehlgriff. Zahnärztl. Rdsch. S. 838.
15) Laband, P.: Über Novutox, die Injektionslösung mit Zusatzdesinfiziens. Dtsch. Mtschr. Zahnheilk. H. 20, 1925.
16) Leffmann: Melsunger Medizinisch-Pharmazeutische Mittlg. Sonderdruck aus Doppelheft 62/63.
17) Lentz, O. und Prigge, R.: Schutzimpfung des Menschen. Handbuch der pathogenen Mikro-Organismen, B. III, S. 1486. Herausgegeben von W. Knolle, B. Kraus, P. Uhlenhut. Verlag: Fischer, Jena, 1931.
18) Seidel, H.: Über strittige Fragen in der Lokal-Anaesthesie und deren Klärung. Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen. Heft 31. Verlag: Georg Thieme, Leipzig.
19) Müller-Stade: Über das autogen-sterile Lokalanaestheticum Novutox. Dtsch. zahnärztl. Mtschr. 1930, S. 1230.
20) Timpe, W.: Novutox, die autogen sterile Injektionsflüssigkeit. Zahnärztl. Rdsch. 1929, Nr. 37, S. 1532.
21) Mulzer, A.: Novutox, ein neues Lokal-Anaestheticum. Zbl. Chir. 1930, Nr. 20, S. 1214.
22) Weyls: Handbuch der Hygiene, Herausgeber: Prof. Dr. A. Gärtner. Verlag: Ambr. Barth, Leipzig, 1922.

# Lebenslauf

In Koblenz, wo mein Vater als Lehrer an der Städt. Handelsschule wirkt, erblickte ich am 4. September 1909 das Licht der Welt. Meine Eltern sind die Eheleute Karl Joh. Ternus und Frau Johanna, geb. Bremm. Dort besuchte ich sowohl die Volks- wie auch die Höhere Schule und erhielt 1931 das Zeugnis der Reife.

Meine akademischen Studien zur Vorbereitung auf den zahnärztlichen Beruf begann ich mit dem Sommer-Semester 1931 an der Universität Marburg, ging ein Semester nach Würzburg, wo ich 1933 das zahnärztliche Vorexamen bestand, und setzte dann meine Studien an der Universität Marburg bis zum Staatsexamen fort, das ich 1935 mit dem Prädikat „sehr gut" bestand.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Baur †, Baumann, Boeminghaus, Dittler, Fliege, Grüneisen, Kunzendorf, Loebell, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, von Reckow, Rix, Ruete, Schwenkenbecher, Schubert, Seidel † und Versé.

in Würzburg: Dimrod, Eichentopf, Harms, Hoppe-Sailer, Petersen, Wustrow.